

飲水行動誘起に関与する神経機構と生理活性ペプチド

Neural mechanisms involved in drinking behavior induced by bioactive peptides.

上 村 晴 子・山 本 利 春・広 浜 徹

神奈川歯科大学 生物学教室

はじめに

動物の体を構成する成分で最も多いのは水である。水は排出（排泄）により失われるし、また、陸生の動物では呼吸器や皮膚からの蒸発によって絶えず失われる。このような水の喪失は、一般に飲み水、食物に含まれる水、代謝水などによって補われる。これら水分補給の比率は動物の生息地や食性により異なるが（後述）、いずれにせよ体内の水分量が常に一定範囲内に維持されるように神経系—神経内分泌系—内分泌系の連携する調節機構が働いている。

さて、体内の水分が減少すると水を飲みたいという欲求が生じる。出血、下痢、激しい運動による発汗などによって細胞外液量が減少すると（細胞外脱水）、循環血量の減少により血圧が低下する。このような変化は、心房壁、そこに接する後大静脈、大動脈、肺静脈の壁などにある血圧受容器（baroreceptor）または容積受容器（volume receptor）で受容され、この情報が迷走神経や舌咽神経を経て中枢に送られると、渇き（thirst）の感覚やナトリウム摂取の欲求（sodium appetite）が起こる（Fitzsimons, 1993）。また、体内の水が減少すると、体液の浸透圧が高くなり、細胞内の水が細胞外へ移動して、細胞（内）脱水の状態となる。体液浸透圧の上昇は視床下部視束前野（preoptic area, POA）や外側視床下部で受容されるほか、末梢では肝門脈、胃、腸などにある浸透圧受容器（osmoreceptor）により受容され、迷走神経を経て飲水中枢にインパルスが送られると渇きの感覚が起こる（足立, 1980；Rolls and Rolls, 1982）。ここでいう渇きの感覚は単なる口腔やのどの渇きではなく、細胞内脱水や細胞外脱水の情報が中枢に伝えられて起こる感覚（飲水欲）のことである。ちなみに、口腔の乾燥感や舌咽神経や迷走神経などによって中枢へシグナルが送られるが、水を与えなくとも静脈注射で水分を補えば渇きの感覚はなくなる。また、これらの神経を切断した動物でも体内の水が減少すれば渇きの感覚が起こる。本稿では、アンギオテンシンによる飲水誘起に関与する神経機構、そこに見られる適応現象を概説し、おわりに、飲水行動に影響をおよぼす種々の生理活性ペプチドについて述べる。

I. 飲水誘起機構

(1) レニン—アンギオテンシン系

強力な飲水誘起物質（dipsogen）であるアンギオテンシン II（angiotensin II, ANG II）は8個のアミノ酸残基よりなるペプチドである（図1）。1969年にFitzsimonsらはラットにANG IIを静脈注射すると飲水が誘起されることを初めて見出した（Fitzsimons and Simons, 1969）。静脈注射のほか、腹腔内注射や脳内注射により投与されたANG IIも飲水を誘起するが、生体内ではANG IIが生成され、それによって生理的飲水が誘起される（小林・上村, 1990；Kobayashi and Takei, 1996）。この作用は哺乳類のみならず、鳥類、爬虫類、魚類でもみられる（後述）。なお、ANG IIには飲水促進作用のほか、血管平滑筋の収縮、抗利尿ホルモン分泌促進、副腎皮質刺激ホルモン（ACTH）分泌促進、アルドステロン分泌促進、交感神経終末からのノルアドレナリンの放出促進などの作用があり、従って血圧、体液量、電解質の調節に重要な働きをしていることは周知である。

さて、ANG生成の反応系をレニン—アンギオテンシン系（renin-angiotensin system, RAS）という（図2）。RASには、血中で反応の進むもの（血中RAS, circulating RAS）と脳、肺、心臓、副腎、腎臓、卵巣、精巣などの組織内で進むもの（局所RAS, local RASまたは組織RAS, tissue RAS）とがあ

多くの哺乳類 ^{a)}	: Asp - Arg - Val - Tyr - Ile - His - Pro - Phe - His - Leu
ウシ	: Asp - - Val - - His -
ニワトリ (<i>Gallus domesticus</i>)	: Asp - - Val - - Ser -
カメ (<i>Pseudemys scripta</i>)	: Asp - - Val - - His -
ウシガエル (<i>Rana catesbeiana</i>)	: Asp - - Val - - Asn -
サケ (<i>Oncorhynchus keta</i>)	: Asn - - Val - - Asn -
ウナギ (<i>Anguilla japonica</i> & <i>Anguilla rostrata</i>)	: Asp - - Val - - Gly -
アンコウ (<i>Lophius litulon</i>)	: Asn - - Val - - His -
ニジマス (<i>Salmo gairdneri</i>)	: Asn - - Val - - Asn -

ANG I

ANG II

図1. アンギオテンシン I (ANG I) とANG IIのアミノ酸配列。1、5、9位が種によって異なる。

a) ヒト、ブタ、ラット、イス、ウマ、ウサギ、モルモット、マウス、ヒツジ、
(大河原・小林、1983；ホルモンハンドブック、南江堂、1988を参照した)

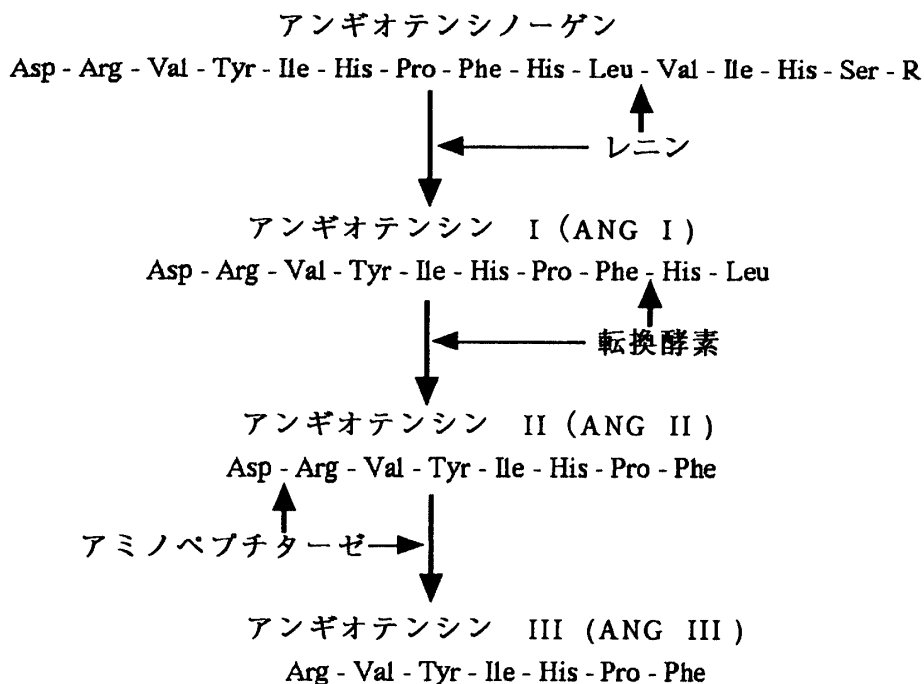


図2. レニン-アンギオテンシン系 (RAS)。一次構造は哺乳類に例をとっている。

り、組織内で生成されるANG IIは局所ホルモンとして、脳内では神経伝達物質ないしは神経調節物質として働くと考えられている。血中RASの場合、アンギオテンシノーゲン (angiotensinogen) は肝臓でつくられ血中に放出される。この物質からANG Iを生じさせる酵素レニン (renin) は腎臓の傍糸球体細胞でつくられるが、その分泌は、動物に細胞外脱水が起こると促進される。ANG Iは活性をもたないが、主として、肺の血管叢にあるアンギオテンシン転換酵素によってC末端のアミノ酸残基2個が切断され、はじめて活性をもつANG IIとなる。転換酵素はANG IIの産生のみならず他のペプチドの代謝にも関与する酵素である。

一方、脳内RASでは、アンギオテンシノーゲンが特定部位 (POA、脳弓下器官、その他) のグリア細

胞でつくられ (Bunnemann et al., 1992a; Lippoldt et al., 1993)、細胞間隙に放出された後、一部はニューロンに取り込まれ、おそらくそのニューロン内のレニンと転換酵素によってANG IIが生成され、一部は細胞間隙でANG IIになると考えられている。レニンの産生細胞はまだ同定されていないが、レニンmRNAの発現は脳組織で確認されている (Bunnemann et al., 1993b)。脳内では、ANG IIIもANG IIと同様に、あるいはより強力な飲水誘起作用をもつことから (Wright and Harding, 1988)、脳ではANG IIIになって作用する可能性もある (図2)。脳内RASの各要素は、脳の領域により多少はあるにせよ広く分布しており (Bunnemann et al., 1993b)、脳で生成されるANGが体液量や血圧の調節以外の機能、たとえば記憶や学習にも関与している (Lind and Ganten, 1990; Haruta and Kobayashi, 1993)。

(2) 飲水行動に関与するANG IIの作用部位

Simpson and Routtenberg (1973, 1975) はラットの脳弓下器官 (subfornical organ, SFO) に微量のANG IIを注射すると飲水が起こり、ここを破壊すると末梢に投与したANG IIの飲水誘起作用が抑制されることをみた。1980年代になると、終板器官 (organum vasculosum of the lamina terminalis, OVLT) や正中視索前核 (median preoptic nucleus, MnPO) もANG IIの飲水誘起に重要であることが破壊実験で明らかになった (Lind and Johnson, 1982a; Thrasher and Ramsey, 1986) (図3)。これら部位ではANG II受容体のsubtype AT₁のmRNAが高レベルに発現するので (Bunnemann et al., 1992b)、ANG IIはこれら部位のAT₁受容体を介して飲水行動を起こさせると考えられる。AT₁受容体の拮抗薬losartanを予め脳室内に投与しておくことでANG IIに対する飲水反応がなくなる (Hogarty et al., 1992)。SFOとOVLTでは、閉鎖結合 (tight junction) のある上皮細胞やタニサイトの突起が、脳脊髄液や組織液に含まれる物質の侵入を阻んでいるので (Krisch et al., 1987; Oldfield, 1991)、AT₁受容体を介すANG IIの飲水誘起作用では、MnPOが特に重要と考えられる。

それでは、SFO, OVLT, MnPOはどのように関わりあっているのでしょうか。相互間の神経連絡を示すと、図4のようになる。SFO-MnPO間、MnPO-OVLT間、SFO-OVLT間に両方向の神経連絡がある (Hernesniemi et al., 1972; Miselis, 1981; Lind and Johnson, 1982b; Lind et al., 1985; Oldfield, 1991)。SFOからMnPOへ投射する繊維の少なくとも一部はANG II免疫陽性である (Lind et al., 1985)。イヌやラットを用いた実験では、SFO-MnPO間、MnPO-OVLT間の神経連絡を破壊するとANG IIによる飲水誘起作用が見られなくなる。

さて、SFOとOVLTは血液-脳関門のない脳室周囲器官であり、血中RAS由来のANG IIが作用するが、MnPOには血液-脳関門があって到達できない (図4)。出血や下痢などで体液量が急激に減少する際には血中ANG IIの急速な上昇がみられることから、このような場合には血液-脳関門のないSFOとOVLTが刺激され、その情報はMnPOを経て、探水や飲水に関係する高次中枢に伝えられるのだろうという推測がある (Kucharczyk et al., 1976; Lind and Johnson, 1982b)。前述のHogartyらの行ったlosartan脳室内注射の実験結果もその推測とよく合う。一方、脳内RAS由来のANG IIは体液ホメオスタシスの持続的な調節に関与していると考えられる (Kobayashi and Takei, 1996)。SFOにはANG II免疫陽性のニューロンと神経繊維が豊富に存在し (Lind et al., 1985)、アンギオテンシノーゲンmRNAを発現するグリア細胞もある。一方、MnPOにはANG II免疫陽性の神経繊維が非常に多いし、さらに、隣接部位で生成されたANG IIの拡散 (extracellular pathways) (Bunnemann et al., 1993a) や脳脊髄液を介しての到達もありうる (Phillips, 1987; Kobayashi and Takei, 1996) (図4)。また、OVLTにもANG II免疫陽性繊維がある (Lind et al. 1985)。飲水誘起に関するSFO, MnPO, OVLTの関係は未だ解明されたとは言いがたいが、哺乳類での知見をもとに現時点での推論を記した。いずれにせよ、血中RASと脳内RASは独立した機構により調節されており、両者によって体液のホメオスタシスが保たれているのである。ANG II受容部位から運動系までの神経回路はまだ研究されていない。また、ANG II受容部位におけるモノアミン作動性神経やコリン作動性神経の関与についてもまだ研究が少なく、本稿

では触れなかった。

鳥類ではSFOとPOAがANG II受容部位である（ウズラ、Takei, 1977；ハト、Massi et al., 1986）。爬虫類ではANG IIの脳室内注射が飲水を誘起することはみられているが、詳細な実験はない。両生類は本来、飲水せず、ANG IIを投与しても効かない。ウナギでは大脳、間脳、中脳を摘除してもANG IIに反応して飲水することから、竹井らは、探水を必要としない魚では延髄の嚥下中枢が刺激されるのであろうと考えている（Takei et al., 1979）。もし、魚類で前脳が関係していないならば、前脳のANG II飲水機構はペルム紀あるいは中生代初期に陸上生活に適応した爬虫類で初めて出現したと考えられるが、爬虫類のANG II受容部位を明らかにし、さらに、魚類の前脳も調べる必要がある。

非哺乳類の脊椎動物や無脊椎動物におけるANG II免疫陽性ニューロンの分布は、まだほとんど調べられていない。しかし、脊椎動物の祖先型とみなされている原索動物のナメクジウオ*Amphioxus*の脊髄にANG II免疫陽性のニューロンがある（Uemura et al., 1994）。ANG IIは原索動物でも水や電解質の代謝に関係しているのであろうか、調べてみたいものである。また、環形動物ヒルの主として神経節にANG II産生細胞があり、利尿に関係していることが示唆されている（Salez et al., 1993）。

II ANG IIに対する飲水反応と適応

脊椎動物各綱の多種（哺乳類10種、鳥類40種、爬虫類16種、両生類11種、淡水魚20種、海産魚17種）におけるANG IIの飲水誘起効果は動物の生息地や食性などによって異なる（Kobayashi, 1981；Kobayashi et al., 1979, 1983, 1984；Kobayashi and Takei, 1983）。その概要を述べよう。

(1) 哺乳類、鳥類、爬虫類

ラット、オオコウモリ、ネコは、ANG IIに反応して飲水するが、乾燥地原産のスナネズミ、マウス、ゴールデンハムスターでは反応しないか、あるいは反応しても非常に閾値（最小有効量）が高い。草食性の野兎、飼兎、モルモットでも同様な現象がみられた。これらの動物は、水があれば飲むが、本来ほ

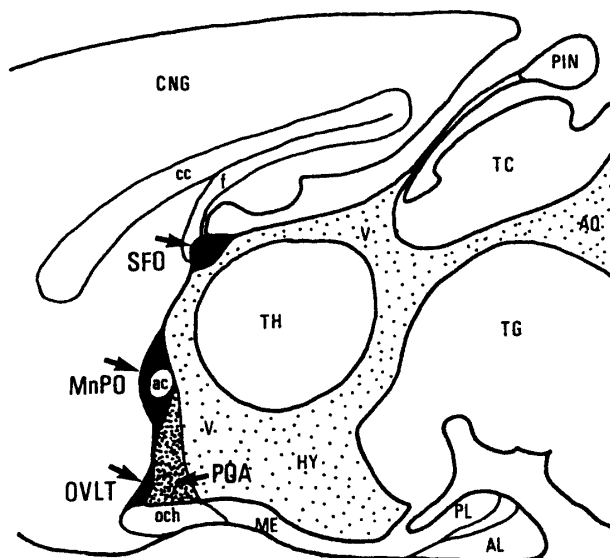


図3. ラット脳内の飲水に関与するANG II受容部位である脳弓下器官(subfornical organ, SFO)、正中視索前野(median preoptic nucleus, MnPO)、終板器官(organum vasculosum of the lamina terminalis, OVLT)、視束前野(optic area, POA)の位置(矢印)を正中断面上に示した模式図。ac, 前交連(anterior commissure)；AL, 下垂体前葉(anterior lobe of the pituitary)；AQ, 中脳水道(aqueductus mesencephali)；cc, 脳梁(corpus callosum)；CNG, 帯状回(cingulate gyrus)；f, 脳弓(fornix)；HY, 視床下部(hypothalamus)；ME, 正中隆起(median eminence)；ocl, 視交叉(optic chiasma)；PIN, 松果体(pineal gland)；PL, 下垂体後葉(posterior lobe of the pituitary)；TC, 中脳蓋(tectum mesencephali)；TG, 被蓋(tegmentum)；TH, 視床(thalamus)；V, 第三脳室(third ventricle)。

とんど水を飲まない。飼育室でマウスが比較的多く飲水するのは、自然状態で摂取する食物より人工飼料の方が食塩含量が多いためである。マウスを人工飼料で飼育し水を与えないと数日で死ぬが、小麦で飼育すると、水を与えなくとも2-3週間生存可能である。

穀食性や雑食性の小鳥は頻繁に排出し、よく水を飲むので、飲水機構の研究に適している。このような鳥はANG IIに反応して飲水行動を示し、その閾値は非常に低い。しかし、小鳥でも乾燥地帯を原産地とし、そこに生息している鳥では閾値が高い。例えば、インドの乾燥地帯に生息するギンバシは長期間水を与えなくとも生存可能な種で (Ghosh and Ghosh, 1972)、ANG II に対し閾値が高い。興味深いことには、ギンバシと同じLonchura属でも非乾燥地に生息するギンパラとシマギンパラは閾値がギンバシの100分の1である。同じような現象はオーストラリアのオームBarnardius属でもみられる。長期間にわたる生態的な違いがANG II に対する反応性に差異を生じさせたのであろう。一方、肉食鳥 (チョウゲンボウ、コキンメフクロウ、オオタカの1種Accipiter badiusなど) はANG II を注射しても飲水が誘起されないか、あるいは閾値が非常に高い (穀食性の小鳥における閾値の1000倍)。魚を食べるカワセミの一種Halcyon smyrnensisも閾値は小鳥の50倍である。肉食鳥は通常あまり水を飲まず (Skadhauge, 1981)、主に、獲物とする動物から水分を得る。

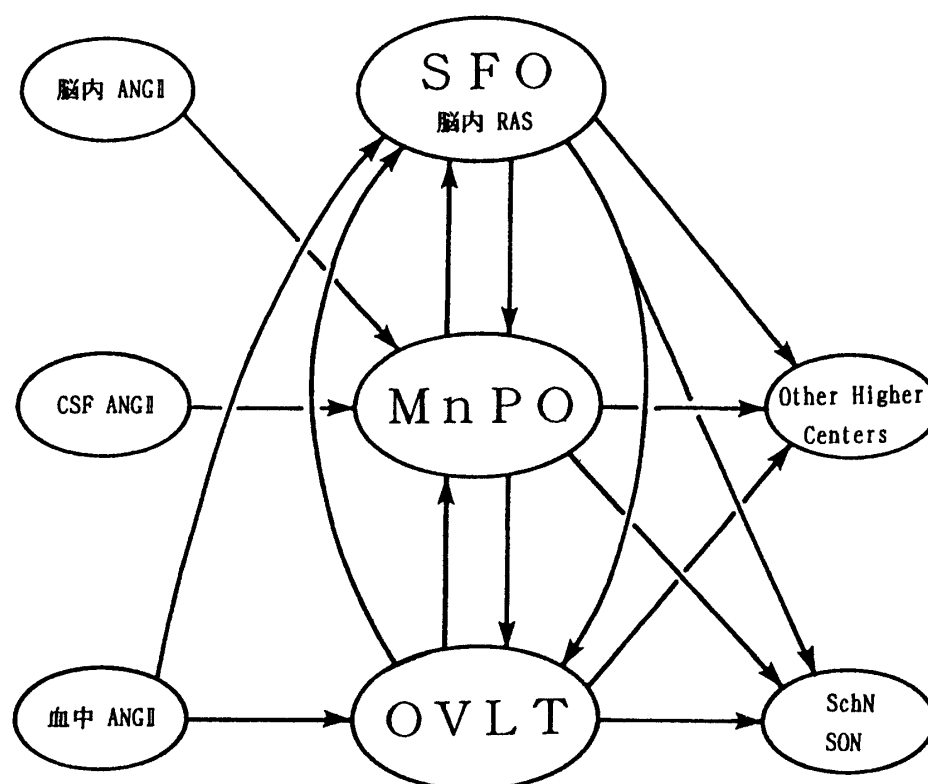


図4. 脳弓下器官 (SFO)、正中視索前核 (MnPO)、終板器官 (OVLT) 相互の神経繊維連絡、および、液性情報の入力様式を示した模式図。脳弓下器官から正中視索前核に投射する神経繊維の一部は、ANG II 免疫陽性繊維である。これらの部位から、必要とされる他の中枢 (Other higher centers)、たとえば大脳運動野や、視交叉上核 (SchN, supraoptic nucleus)、視索上核 (SON, supraoptic nucleus) などに直接ないし間接的に情報が出力されることが考えられる。組織液や脳脊髄液 (CSF) に含まれるANG II は正中視索前核に、血中ANG II は脳弓下器官と終板器官に作用する。図には示さなかったが、終板器官にもANG II 免疫陽性繊維が観察される。

カメ、トカゲ、ヘビの多くの種はANG IIに反応して水を飲む。しかし、地中海沿岸の乾燥地帯にすむリクガメの一種*Testudo graeca*はANG IIに対し反応が鈍い(最小有効量はアカミミガメ、クサガメ、トカゲなどの100–1000倍)。

以上述べたように、乾燥地帯に生息する動物、草食動物、肉食鳥など、通常あまり水を飲まない動物ではANG IIによる飲水が誘起されにくい。これらの動物では脳内のANG IIによる飲水誘起に関与する神経機構や、ANG II受容体の発現機構が退化して、生理作用としては機能していないのであろう。ANG II飲水機構が機能しない動物では、酸化水の利用、腎臓における水再吸収による尿の少量化など、水を体内に保持する機構が特に発達したと考えられる。

(2) 両生類

両生類は本来飲水せず、ANG IIを注射しても飲水が誘起されない。この類は下腹部の皮膚から吸収した水を膀胱に蓄え、必要に応じて再吸収し利用する。この吸水行動(water absorption behavior)は古くから観察されていたが(図5)、興味深いことには、ANG IIにより誘起されることがヒキガエルの一種*Bufo punctatus*で証明されている(Hoff and Hillyard, 1991, 1993)。また、ANG IIは切り出したヒキガエルの皮膚の水透過性を高めるという古い報告もある(Coviello and Brauckmann, 1973)。膀胱の水透過性はどうか、興味深い。ちなみに、両生類の神経葉ホルモン、アルギニンバソトシンは皮膚と膀胱の水透過性を高める。

(3) 魚類

淡水魚はANG IIを注射しても飲水は誘起されない(イwana、トミヨ、ドジョウ、ニジマス、バラタナゴなど)。淡水中では周囲の水が体表(主として鰓)を通して体内に侵入してくるので、淡水魚は理論上、飲水の必要はない。また、海水にだけ生息する魚もANG IIに反応しない(アミメハギ、マイワシ、マアジ、イサキ、クサフグ、メバル、ヌタウナギ、クロダイ、ネコザメなど)。海水中では体表から常に水分が失われる。そのため、魚は常に海水を飲み、塩分を鰓から能動的に排出する。以上のように

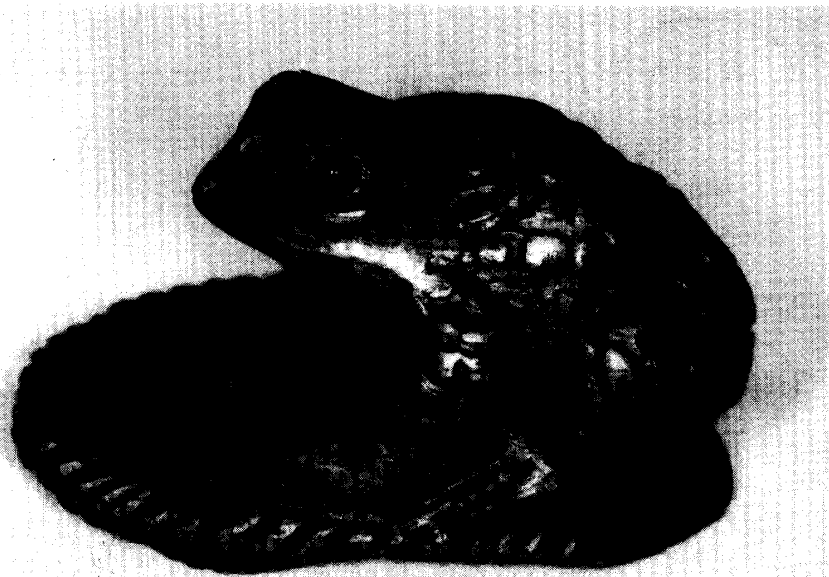


図5. ヒキガエルが濡れた草鞋にのって下腹部の皮膚から水を吸収している姿を模して造られたと思われる根付。石居進氏がウイーンの骨董店で発見・入手されたもの。履き捨てられた草鞋の上に、雨後、カエルが1匹ずつのっている光景は昔、東海道を観察されている。

に、浸透圧の変化にさらされない環境に生息する魚では、ANG II 飲水誘起機構が機能していない。一方、降海魚（ウナギ）、汽水にすむ魚（ドロメ、ネズミゴチ、ボラなど）、あるいはキンギョ、メダカ、カダヤシのように淡水、海水の両方に生息できる魚はANG II に反応して水を飲む。これらの魚は環境の塩分濃度の変化に応じて水を飲まねばならず、ANG II による調節機構が発達しているのであろう。ちなみに、飲水量はANG II を投与後、フェノールレッド溶液中に魚を入れ、30分ないし60分後に消化管中の色素を測定、算出する。この色素は腸上皮から吸収されない。

Ⅲ. 生理活性ペプチドと飲水

前述のように、ANG II は最も強力な飲水誘起物質であるが、その他にも飲水に影響を及ぼす生理活性ペプチドがある。その中には末梢に作用し二次的に飲水を促進あるいは抑制するものと、脳に直接作用するものがある。脳に作用するペプチドの作用部位や作用機序は不明である。一方、種々のペプチドの脳内分布が免疫組織化学により調べられているが、特にANG II 受容部位と関連させた詳細な研究はない。その第一歩として、ラットのSFOに焦点をしぼり、アビジン-ビオチンHRP複合体の変法（Yamamoto et al., 1992）を用い、数種のペプチドの分布を調べた。

P物質（Substance P） P物質はウズラ（Uemura et al., 1983; Uemura et al., 1985）とラットで飲水を抑制する。この抑制はP物質によるアンギオテンシン転換酵素の活性抑制（McGeer et al., 1979）と関係があるかもしれない。

P物質免疫陽性繊維は非常に細く、主にSFOの前腹側部、及び脳弓に隣接した部位に限局して認められた（図6A,B）。これらの繊維は中隔より背側部に向かって海馬交連の背側部にいたる繊維（図6A）の一部でSFOに投射すると考えられる。ラットのSFOでは前腹側部と後背側部とで組織学的に差があり、小血管の多くは後背側部に分布し、前腹側部には神経性およびグリア性要素が比較的緻密に分布している（Dellmann, 1979）。従って、これらP物質陽性繊維がSFO内の神経性要素、例えば、ANG II 産生ニューロンに終末を形成する可能性がある。

ロイシンエンケファリン（Leu-Enkephalin）および β -エンドルフィン（ β -Endorphin） ロイシンエンケファリンはウズラで飲水を抑制する。ナロキソンはこの抑制を軽減するが、ナロキソンを単独で投与すると、飲水が促進される（Uemura et al., 1983, 1984）。自然の飲水機構にオピオイドが関与しているらしい。ラットでもオピオイドはANG II や脱水によって誘起される飲水を抑制する。

ロイシンエンケファリン陽性繊維はほぼP物質に類似した分布を示した。すなわち、主にSFOの前腹側部に分布し、後背側部にはほとんど認められなかった（図6C, D）。 β -エンドルフィン免疫陽性繊維は視床下部やその他の部位には多く認められたが、SFOには検出できなかった。

ニューロテンシン（Neurotensin） ニューロテンシンはラットとハト（Evered, 1978）で飲水を促進する。ニューロテンシン 陽性繊維はP物質陽性繊維やロイシンエンケファリン陽性繊維より太く、若干は前腹側部にもみられたが、大部分は後背側部に観察された（図6E, F）。また、血管周囲に終わっている像もみられた。このことは、ニューロテンシンがSFOの神経要素のみならず、小血管に作用することを示唆する。ちなみに、ニューロテンシンには血管を拡張させる作用がある。

黄体形成ホルモン放出ホルモン（LHRH） 黄体形成ホルモン放出ホルモンはラットで飲水を抑制する。陽性繊維は太いバリコース状で、その多くは、SFOの表層に限られ、ごく少数の繊維のみがSFO後背側部にみられた（図7A-C）。また、より密にSFOの後方、脳弓の腹側にある上衣組織にみられた（図7D）。黄体形成ホルモン放出ホルモンの脳室への放出が示唆された。

コレシストキニン（Cholecystokinin, CCK）および バソプレッシン（vasopressin） コレシストキニンが摂食を抑制することはよく知られているが、ニワトリでは摂食と飲水を抑制する（Dembow, 1982）。また、バソプレッシンはイヌで飲水を促進する（Szczepanska-Sadowska et al., 1982）。コレシストキニン（CCK-8）陽性繊維（図7E）およびバソプレッシン陽性繊維（図7F）はいずれも細く、ごく少数ながらSFO内に認められた。コレシストキニン陽性繊維の分布についてはCiofiらも同様な結果を得てい

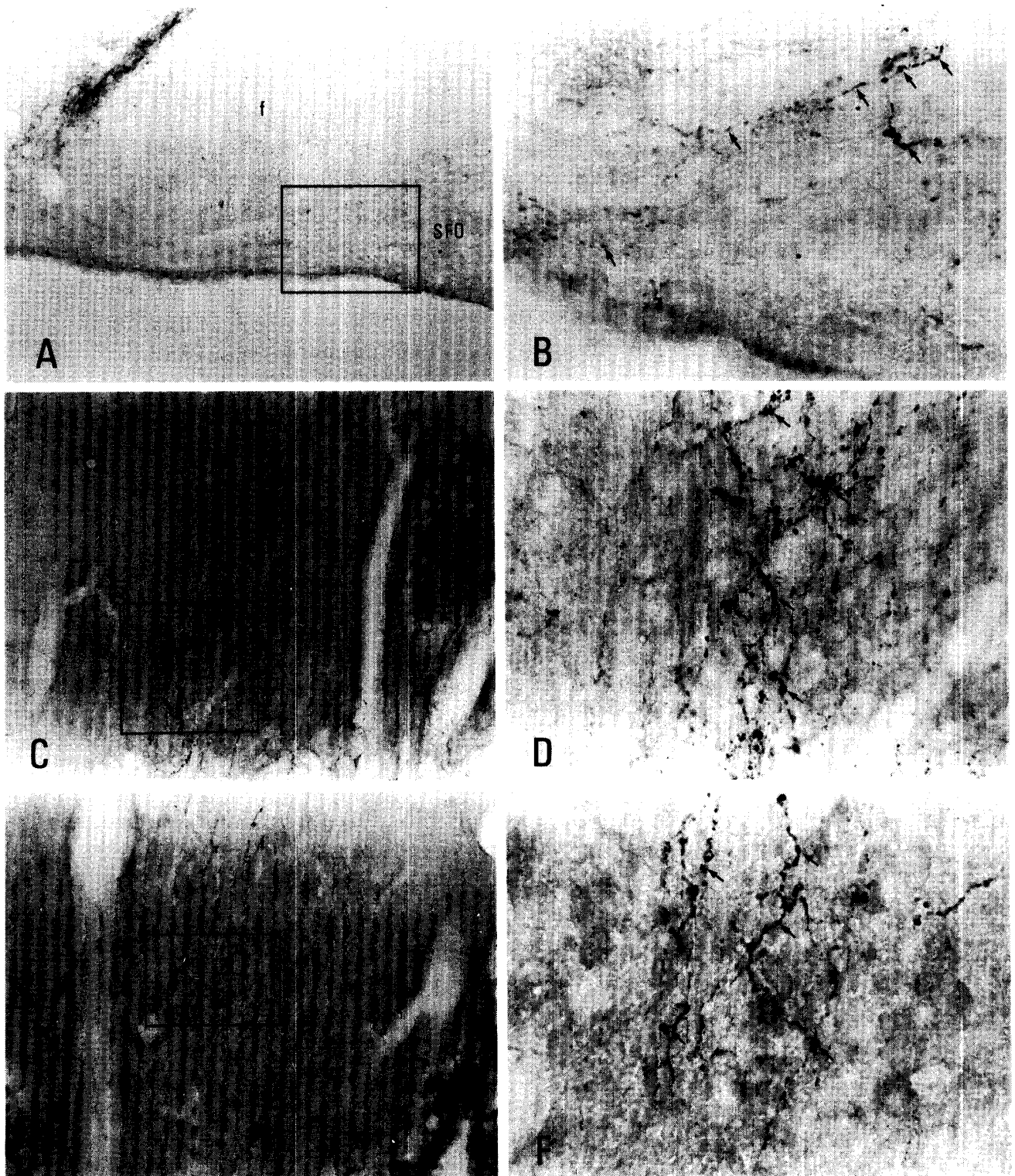


図6. ラット脳弓下器官におけるサブスタンスP (A, B)、ロイシンエンケファリン (C, D)、ニューロテンシン (E, F) の分布。A, B: 矢状断面におけるサブスタンスP陽性繊維 (矢印)。f, 脳弓; SFO, 脳弓下器官。BはAで示す前腹側部の枠内の拡大。C, D: 脳弓下器官前半部の横断切片におけるロイシンエンケファリン陽性繊維 (矢印)。DはCの枠内の拡大。E, F: 脳弓下器官後半部の横断切片におけるニューロテンシン陽性繊維 (矢印)。FはEの枠内の拡大。倍率: A, C, E, X130; B, D, F, X540。

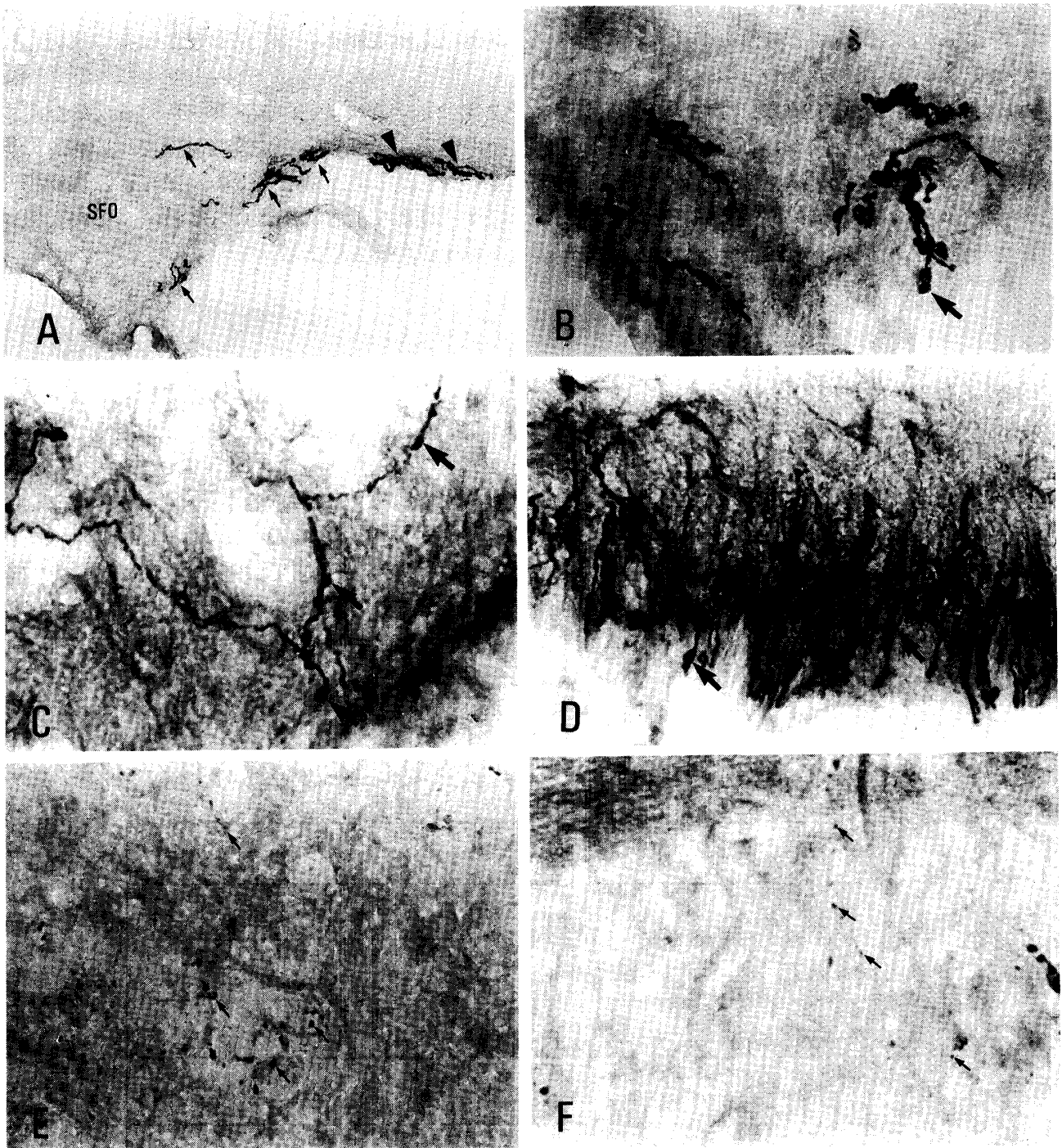


図7. ラット脳弓下器官における黄体形成ホルモン放出ホルモン (LHRH, A-D)、コレシストキニン (E)、バソプレシン (F) 陽性繊維の分布。A: 矢状断面におけるLHRH陽性繊維 (矢印)。脳弓下器官隣接部位の上衣組織にも LHRH 陽性繊維の集積 (矢頭) がみられる。B: 矢状断面における脳弓下器官の表層にみられるLHRH陽性繊維 (矢印) の拡大。C, D: 横断面における脳弓下器官 (C) と、その後方の上衣組織にみられるLHRH陽性繊維 (矢印) の拡大。E, F: 脳弓下器官横断切片におけるコレシストキニン (E)、バソプレシン (F) 陽性繊維 (矢印)。倍率: A, X130; B-F, X540.

る (Ciofi and Tramu, 1990)。

心房性ナトリウム利尿ペプチド (ANP) 心房性ナトリウム利尿ペプチドはラット (Antunes-Rodrigues et al., 1985) やヒツジ (Weisinger et al., 1992) で飲水を抑制するが、ウズラでは促進する (Okawara et al., 1986)。ウズラの場合、脳内注射後、飲水は2-3分後に、排尿は45分後に起こったので、利尿作用によるものではない。心房性ナトリウム利尿ペプチド免疫陽性繊維は視床下部などには多く認められたが、SFOには検出できなかった。

表1に以上の結果をまとめた。P物質、ロイシンエンケファリン、ニューロテンシンに免疫反応を示す繊維は比較的多く分布する。飲水行動に対し抑制的に作用する前二者がSFOの前腹側部に、促進的に作用するニューロテンシン陽性繊維は後背側部に分布していた。従って、SFO内での領域による機能的分化が示唆された。SFOには、神経性、グリア性要素のほか、豊富な小血管などが含まれる。これらペプチド性神経繊維の終末部を同定するには免疫電顕法による検索が必要である。

まとめ

1. 飲水行動を起こさせる引き金となる物質はアンギオテンシン II (ANG II) である。このペプチドは血中および種々の組織内で生成されるが、飲水誘起に関与するのは主として血中および脳内で生成されるANG IIである。
2. 脳弓下器官 (SFO)、終板器官 (OVLT)、正中視索前核 (MnPO) にはANG II 受容体AT₁があり、これら3部位の間にはそれぞれ両方向の繊維連絡がある。SFOとOVLTには血中ANG II が作用する。一方、MnPOには血液-脳関門があつて血中ANG II は到達できないが、SFOに存在するANG II 免疫陽性ニューロンの繊維を受け、さらに、脳脊髄液や組織液に含まれるANG II が作用する。これら3部位が飲水誘起に関与していると考えられる。ANG II 受容部位から飲水行動誘起までの神経回路はまだ研

Bioactive peptides	飲水に及ぼす効果 (動物種) ^{a)}	免疫陽性繊維
Substance P	抑制 (Rat, Quail)	++
Leu-Enkephalin	抑制 (Rat, Quail)	++
β -Endorphin	抑制 (Rat)	-
Neurotensin	促進 (Rat, Quail)	++
Luteinizing hormone-releasing hormone	抑制 (Rat)	++
Cholecystokinin	抑制 (Chick)	+
Vasopressin	促進 (Dog)	+
Atrial natriuretic peptide	抑制 (Rat, Sheep)	-

表1. 脳に作用して飲水行動に影響を及ぼす生理活性ペプチドの、脳弓下器官 (SFO) における免疫陽性繊維 (本文参照)。++, 比較的多い。+, 少ない。-, 検出できず。a) 出典は本文に記した以外は他の総説 (上村・小林, 1981, 1992) を参照されたい。

究されていない。

3. 種々の脊椎動物におけるANG II 飲水誘起機構には、生態と関連した適応現象がみられる。
4. 多くの生理活性ペプチドが飲水行動に関与している。数種のペプチドの免疫活性をもつ神経繊維がSFOに観察された。これらの繊維がどこに終末を形成しているのか調べる必要がある。

謝 辞

稿を終えるにあたり、ヒキガエルの根付の写真を快く提供して下さいった早稲田大学石居進教授に深謝いたします。

文 献

- 足立明 (1980) 飲水行動の生理的アプローチ。代謝 17 (臨時増刊号 行動): 613-620.
- Antunes-Rodrigues J, McCann SM, Rogers LC, and Samson WK (1985) Atrial natriuretic factor inhibits water intake in conscious rats. *Proc Natl Acad Sci USA* 82:8720-8724.
- Bunnemann B, Fuxe K, Metzger R, Bjelke B, and Ganten D (1992a) The semi-quantitative distribution and cellular localization of angiotensinogen mRNA in the rat brain. *J Chem Neuroanat* 5:245-262.
- Bunnemann B, Iwai N, Metzger R, Fuxe K, Inagami T, and Ganten D (1992b) The distribution of angiotensin II AT₁ receptor subtype mRNA in the rat brain. *Neurosci Lett* 142:155-158.
- Bunnemann B, Fuxe K, and Ganten D (1993a) The renin-angiotensin system in the brain: an update 1993. *Reg Pept* 46:487-509.
- Bunnemann B, Fuxe K, and Ganten D (1993b) Extrarenal renin systems: the brain. In Robertson JIS and Nicolls MG, eds. *The renin-angiotensin system*, vol I. Gower Medical Publishing, London, New York, pp. 41.1-41.17.
- Ciofi P, and Tramu G (1990) Distribution of cholecystokinin-like-immunoreactive neurons in the guinea pig forebrain. *J Comp Neurol* 300:82-112.
- Coviello A and Brauckmann ES (1973) Hydro-osmotic effect of angiotensin II: isolated toad skin. *Acta Physiol Latinoam* 23:18-23.
- Dellmann HD (1979) The subfornical organ. *Int Rev Cytol* 58:333-421.
- Dembow DM (1982) Eating, drinking and temperature responses to intracerebroventricular cholecystokinin in the chick. *Peptides* 3:739-743.
- Evered MD (1978) Intracranial injection of neurotensin elicits drinking behaviour in rats and pigeons. *Proc Can Fed Biol Soc, Abstracts* 21:135.
- Fitzsimons JT (1993) Renin in thirst and sodium appetite. In Robertson JIS, Nicholls MG, eds. *The renin-angiotensin system*, vol I. Gower Medical Publ, London, New York, pp. 32.1-32.8.
- Fitzsimons JT and Simons BJ (1969) The effects on drinking in the rat of intravenous infusion of angiotensin, given alone or in combination with other stimuli of thirst. *J Physiol (London)* 203:45-57.
- Ghosh A, and Ghosh S (1972) Effects of dehydration on the neurosecretory system of an arid zone avian species. *Gegenbauers Morphol Jahrb* 118:414-422.
- Haruta K, and Kobayashi H (1993) Effects of angiotensin III on scopolamine-induced amnesia in the rat. *Proc Zool Soc, Calcutta Haldane Comm.* 107-111.
- Hernesniemi J, Kawana E, Bruppacher H, and Sandri C (1972) Afferent connections of the subfornical organ and of the supraoptic crest. *Acta Anat.* 81:321-336.
- Hoff KS, and Hillyard SD (1991) Angiotensin II stimulates cutaneous drinking in the toad *Bufo punctatus*. *Physiol Zool* 64:1165-1172.
- Hoff KS, and Hillyard SD (1993) Inhibition of cutaneous water absorption in dehydrated toads by saralasin is associated with changes in barometric pressure. *Physiol Zool* 66:89-98.
- Hogarty DC, Speakman EA, Puig V, and Phillips MI (1992) The role of angiotensin, AT₁ and AT₂ receptors in the pressor, drinking and vasopressin receptors to central angiotensin. *Brain Res.* 586: 289-294.
- Kobayashi H (1981) Angiotensin-induced drinking in parrots. *Gen Comp Endocrinol* 43:399-401.
- Kobayashi H, Uemura H, Wada M, and Takei Y (1979) Ecological adaptation of angiotensin-induced thirst mechanism in tetrapods. *Gen Comp Endocrinol* 38:93-104.
- Kobayashi H, Uemura H, Takei Y, Itatsu N, Ozawa M, Ichinohe K (1983) Drinking induced by angiotensin II in fishes. *Gen Comp Endocrinol* 49:295-306.
- Kobayashi H, Uemura H, Takei Y, and Okawara Y (1984) Ecological aspects of angiotensin II-induced drinking mechanism. In Aoki K et al., eds. *Animal Behavior: neurophysiological and ethological aspects*. Japan Sci Soc Press, Tokyo/Springer-Verlag, Berlin, pp. 211-222.

- 小林英司・上村晴子 (1990) ホルモンと行動. A. 飲水行動. In 広重・佐藤編, 内分泌・自律機能調節の生理学. 医学書院, 東京, pp.183-190.
- Kobayashi H, and Takei Y (1996) The renin-angiotensin systems --- comparative aspects. In Singh R, ed. *Zoophysiology*. vol. 135. Springer-Verlag, Berlin, Heidelberg, New York, pp. 113-240.
- Krisch B, Leonhardt H, and Oksche H (1987) Compartments in the organum vasculosum lamina terminalis of the rat and their delineation against the outer cerebrospinal fluid containing space. *Cell Tiss Res* 250:331-347.
- Kucharczyk J, Assaf SY, Mogenson GJ (1976) Differential effects of brain lesions on thirst induced by the administration of angiotensin II to the preoptic region, subfornical organ and anterior third ventricle. *Brain Res* 108:327-337.
- Lind RW, and Johnson AK (1982a) Central and peripheral mechanisms mediating angiotensin-induced thirst. In Ganten D et al., eds. *The renin angiotensin system in the brain*. Springer-Verlag, Heidelberg, New York, pp. 353-364.
- Lind RW, and Johnson K (1982b) Subfornical organ-median preoptic connections and drinking and pressor responses to angiotensin II. *J Neurosci* 2:1043-1051.
- Lind RW, Swanson LW, and Ganten D (1985) Organization of angiotensin II immunoreactive cells and fibers in the rat central nervous system. *Neuroendocrinology* 40:2-24.
- Lind RW, and Ganten D (1990) Angiotensin. In Bjorklund A, Hökfelt T, & Kuhar MJ, eds. *Handbook of chemical neuroanatomy; Neuropeptides in the CNS*, part II. Amsterdam: Elsevier, 9:165-286
- Lippoldt A, Bunnemann B, Iwai N, Metzger R, Inagami T, Fuxe K and Ganten D (1993) Cellular localization of angiotensin type 1 receptor and angiotensinogen mRNAs in the subfornical organ of the rat brain. *Neurosci Lett* 150:153-158.
- Massi M, De Caro G, Mazzarella L, and Epstein AN (1986) The role of the subfornical organ in the drinking behavior of the pigeon *Columba livia*. *Brain Res* 381:289-299.
- McGeer EG, and Singh EA (1979) Inhibition of angiotensin converting enzyme by substance P. *Neurosci Lett* 14:105-108.
- Miselis RR (1981) The efferent projections of the subfornical organ of the rat: a circumventricular organ within a neural network subserving water balance. *Brain Res* 230:1-23.
- 大河原雄児・小林英司 (1983) アンギオテンシン II の中枢作用. 医学のあゆみ 127:538-544.
- Okawara Y, Seki K, and Kobayashi H (1986) Biologically active peptides and water intake II. Increase of water intake and excretion following injection of atrial natriuretic peptide in the Japanese quail, *Coturnix coturnix japonica*. *Zool Sci* 3:831-836.
- Oldfield BJ (1991) Neurochemistry of the circuitry subserving thirst. In Ramsa DJ, Booth DA, eds. *Thirst-physiological and psychological aspects*. Springer, Berlin, Heidelberg, New York, pp.176-193.
- Phillips MI (1987) Brain angiotensin. In Gross PM, ed. *Circumventricular organs and body fluids*, vol III. CRC Press, Boca Raton, pp.163-182.
- Rolls BJ, and Rolls ET (1982) *Thirst*. Cambridge University Press, London, pp.39-40, pp.112-115.
- Salez M, Watzet C, Baert J-L, and Malecha J (1993) Biochemical evidence of angiotensin II-like peptide and proteins in the brain of the rhynchobdellid leech *Theromyzon tessulatum*. *Brain Res* 631:247-255.
- Simpson JB, and Routtenberg A (1973) Subfornical organ: site of drinking elicitation by angiotensin II. *Science* 181:1172-1175.
- Simpson JB, and Routtenberg A (1975) Subfornical lesions reduce intravenous angiotensin-induced drinking. *Brain Res* 88:154-161.
- Skadhauge E (1981) Osmoregulation in birds. Springer-Verlag, Berlin Heidelberg, New York., pp.40-52.
- Szczepanska-Sadowska E, Sobocinska J, and Sadowski B (1982) Central dipsogenic effect of vasopressin. *Am J Physiol* 242:R327-R379.
- Takei Y (1977) The role of the subfornical organ in drinking induced by angiotensin in the Japanese quail, *Coturnix coturnix japonica*. *Cell Tiss Res* 185:175-181.
- Takei Y, Hirano T, and Kobayashi H (1979) Angiotensin and water intake in the Japanese eel, *Anguilla japonica*. *Gen Comp Endocrinol* 38:466-475.
- Thrasher TN, and Ramsey DJ (1986) The organum vasculosum laminae terminalis. In DeCaro G, Epstein AN & Massi M, eds. *The Physiology of Thirst and Sodium Appetite*. Plenum Press, New York, pp.327-332.
- 上村晴子・小林英司 (1981) アンギオテンシン II による飲水誘起作用の多様性と一様性 (1) 生態的適応と危急反応. In 小林・和田編, ホルモンと適応, 学会出版センター, 東京, pp.173-190.
- Uemura H, Kobayashi H, Okawara Y, and Yamaguchi K (1983) Neuropeptides and drinking in birds. In Mikami

- S et al., eds. *Avian Endocrinology: Environmental and Ecological Perspectives*. Japan Sci Soc Press, Tokyo/Springer-Verlag, Berlin, pp.255-262.
- Uemura H, Okawara Y, Tsukahara T, Yanaihara N, and Kobayashi H (1984) Effects of Leu⁵-enkephalin on natural and angiotensin II-induced drinking in the Japanese quail (*Coturnix coturnix japonica*). *Gen Comp Endocrinol* 56:240-245.
- Uemura H, Okawara Y, Kobayashi H (1985) Inhibition of natural and angiotensin II-induced drinking by substance P in the Japanese quail (*Coturnix coturnix japonica*). *Neuroendocrinol Lett* 7:175-184.
- 上村晴子・小林英司 (1992) 活性ペプチドと鳥類の飲水. 山階鳥類研究所報告 24:47 - 65.
- Uemura H, Tezuka Y, Hasegawa C, Kobayashi H (1994) Immunohistochemical investigation of neuropeptides in the central nervous system of the amphioxus, *Branchiostoma belcheri*. *Cell Tiss Res* 277:279-287.
- Weisinger RS, Blair-West JR, Denton DA, and Tarjan E (1992) Central administration of atrial natriuretic peptide suppresses sodium and water intake of sheep. *Brain Res* 579:113-118.
- Wright JW, Harding JW (1988) A reevaluation of angiotensin III's potency as a pressor and dipsogenic agent in normotensive and hypertensive animal models. In Harding JW, Wright JW, Speth RC & Barnes CD, eds. *Angiotensin and Blood Pressure Regulation*. Academic Press, London, New York. PP.209-230.
- Yamamoto T, Maler L, and Nagy JI (1992) Organization of galanin-like immunoreactive neuronal systems in weakly electric fish (*Apteronotus leptorhynchus*). *J Chem Neuroanat* 5:19-38.